

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ В. Н. КАРАЗІНА**



**ВИСОЦЬКА КАТЕРИНА ЮРІЇВНА**

УДК 616.12-005.4-06:616.379-008.64]-02:616.12-008.46-036-008.9-07

**ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У  
ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ У ПОЄДНАННІ З  
ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ**

14.01.02 – внутрішні хвороби (медичні науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Харків – 2020

Дисертацією є кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Робота виконана в Харківській медичній академії післядипломної освіти  
Міністерства охорони здоров'я України

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор  
**Більченко Олександр Вікторович,**  
Харківська медична академія післядипломної освіти  
Міністерства охорони здоров'я України,  
завідувач кафедри терапії, нефрології та загальної  
практики-сімейної медицини.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор  
**Колеснікова Олена Вадимівна,**  
Державна установа «Національний інститут терапії  
імені Л. Т. Малої Національної академії медичних  
наук України»,  
заступник директора з наукової роботи, завідувач  
відділу вивчення процесів старіння і профілактики  
метаболічно-асоційованих захворювань;

доктор медичних наук, професор  
**Пасієшвілі Людмила Михайлівна,**  
Харківський національний медичний університет  
Міністерства охорони здоров'я України,  
завідувач кафедри загальної практики-сімейної  
медицини та внутрішніх хвороб.

Захист відбудеться «24» листопада 2020 року о 12-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.051.33 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна за адресою: 61022, м. Харків, майдан Свободи, 6, ауд. 580.

З дисертацією можна ознайомитись у Центральній науковій бібліотеці Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна за адресою: 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4.

Автореферат розісланий «23» жовтня 2020 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор медичних наук

Тетяна ЛЯДОВА

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** На сьогодні хронічна серцева недостатність (ХСН), попри успіхи терапії, переростає в глобальну епідемію, яка відзначається зловісним прогнозом та значним соціально-економічним тягарем (Павлыш Е.Ф. и соавт., 2019; Farmakis D. et al., 2016). Так, за прогнозами, у США до 2030 р. загальні витрати, пов'язані з лікуванням ХСН, можуть збільшитися на 127 % та складатимуть 69,7 млрд дол. (для порівняння у 2012 р. цей показник складав 30,7 млрд дол.) (Heidenreich P.A. et al., 2013).

Нині в усьому світі на ХСН страждає понад 37,7 млн осіб, а у розвинутих країнах майже 1–2 % дорослого населення (Ambrosy A.P. et al. 2014, Ziaeian B. et al., 2016). За даними Van Riet E.E. et al. (2016) цей показник сягає 4,3 %.

Дослідники зазначають взаємно спрямований етіологічний зв'язок цукрового діабету (ЦД) і ХСН, який суттєво впливає на клінічне ведення хворих і прогноз захворювань (Обрезан А.Г. и соавт., 2018). Так, гіперглікемія може спричинити структурні зміни серця та серцевої функції, розвиток атеросклерозу, також відомі припущення щодо специфічного фенотипу діабетичної кардіоміопатії (Seferović P.M. et al., 2015, Skali H. et al., 2015). Водночас ХСН пов'язана з інсулінорезистентністю та гіперглікемією, залежно від ступеня тяжкості (Demant M.N. et al., 2014, Zareini B. et al., 2019).

Недавній систематичний огляд показав, що серед населення економічно розвинених країн у віці 60 років і понад серцева недостатність (СН) зі збереженням фракції викиду (HFrEF) зустрічається частіше, ніж СН зі зниженням фракції викиду (HFrEF): 4,9 % та 3,3 %, відповідно (Van Riet E.E. et al., 2016). Результати досліджень, проведених у США за останні 10 років, свідчать, що перебіг ХСН із HFrEF очевидно знижується, а з HFrEF — зростає (Gerber Y. et al., 2018).

Зазначається важлива роль ендотеліальної дисфункції та мікроангіопатичних процесів у розвитку діабетичної кардіоміопатії (Adameova A. et al., 2014), проте їх значення донині остаточно не з'ясовано, зважаючи на множинні взаємопов'язані чинники, зокрема гіперглікемію та підвищені рівні вільних жирних кислот, які спостерігаються при ЦД 2-го типу (Петунина Н.А. и соавт., 2019, Ofstad A.P. et al., 2014).

Більшість симптомів ХСН є неспецифічними, що спричинює утруднення при встановленні точного діагнозу. Тому важливо докладно документувати історію хвороби й оцінювати ознаки та симптоми при кожному відвідуванні, особливо на предмет застійних явищ. Попри те, лікування позитивно впливає на динаміку симптомів, які лежать в основі ХСН, проте серцева дисфункція не обов'язково може зникнути, і пацієнт буде продовжувати зазнавати ризик декомпенсації. Тому оцінка функціональної здатності пацієнта є також важливим предиктором ХСН, оскільки зниження толерантності до фізичного навантаження з плином часу зазвичай свідчить про погіршення стану (Brake R., et al., 2014).

Хворі з ЦД вимагають підвищеної уваги та настороженості в плані раннього розвитку життєзагрозливих порушень ритму, раптової смерті та швидшого прогресування й декомпенсації ХСН (Кухаренко С.С. и соавт., 2015).

З огляду на патогенез, розвиток ХСН при ЦД обумовлений з одного боку, прогресуванням атеросклерозу з подальшим розвитком ішемії міокарда, а з іншого – безпосереднім ураженням м'язу серця внаслідок тривалої гіперглікемії. Наявність ЦД значно збільшує ризик розвитку ХСН у порівнянні з загальною популяцією хворих із ХСН, а серед хворих на ЦД із ХСН відзначається значно вища смертність. У хворих на ХСН спостерігаються висока резистентність до інсуліну та підвищений ризик розвитку ЦД (Campbell P. et al., 2015).

Співіснування HFpEF і ЦД 2-го типу віщує підвищений ризик захворюваності та смертності. Отже, існує дедалі більша необхідність у пошуку нових діагностичних інструментів і методів лікування для поліпшення клінічних результатів у пацієнтів із ХСН та ЦД 2-го типу. Відповідно, важливо для обох станів оптимізувати медикаментозну терапію та спосіб життя, одночасно врівноважуючи потенціал побічних ефектів ліків. Хоча конкретних рекомендацій щодо ведення пацієнтів із HFpEF, які страждають на ЦД, не існує (January C.T. et al., 2014), цій популяції ХСН необхідно приділяти особливу увагу.

На сьогодні найчастішою причиною розвитку ХСН і кардіоваскулярної смерті є ішемічна хвороба серця (ІХС), тому є перспективним пошук доступних показників для якнайбільш раннього визначення несприятливих ознак прогресування ХСН, які б з високою чутливістю та специфічністю визначали хворих із високим ризиком несприятливого перебігу ХСН у пацієнтів з ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу вже на початку встановлення діагнозу.

**Мета дослідження.** Розробити метод прогнозування перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу шляхом вивчення показників клініко-анамнестичного статусу, параметрів структурно-функціонального стану серця та судин, ліпідного та вуглеводного обмінів.

**Завдання дослідження:**

1. Провести порівняльну оцінку вихідних показників клініко-анамнестичного стану хворих на ІХС у поєднанні з супутнім ЦД 2-го типу при різних варіантах перебігу ХСН.
2. Вивчити особливості вихідних параметрів структурно-функціонального стану серця та судин і наявність диссинхронії міокарда у хворих на ІХС у поєднанні з супутнім ЦД 2-го типу при різних варіантах перебігу ХСН.
3. Визначити початковий стан ліпідного та вуглеводного обмінів у хворих на ІХС у поєднанні з супутнім ЦД 2-го типу при різних варіантах перебігу ХСН.
4. У хворих на ІХС у поєднанні з супутнім ЦД 2-го типу вивчити динаміку клінічних показників, параметрів структурно-функціонального стану серця та судин, ліпідного та вуглеводного обмінів при різних варіантах перебігу ХСН, встановлених через 12 місяців спостереження, та виявити фактори, які є детермінантами прогнозування та можуть бути використані в оцінці її прогнозу.
5. Визначити комбінацію чинників, асоційованих з несприятливим перебігом ХСН і розробити метод прогнозування варіанту її перебігу у хворих на ІХС у поєднанні з супутнім ЦД 2-го типу впродовж року спостереження.

*Об'єкт дослідження* – хронічна серцева недостатність у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з ЦД 2-го типу.

*Предмет дослідження* – показники клініко-анамнестичного статусу, ліпідного та вуглеводного обмінів, структурно-функціонального стану серця, варіанти перебігу ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу та фактори ризику несприятливих варіантів прогнозу.

*Методи дослідження:* анамнестичні, клінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, статистичні.

**Наукова новизна.** Вперше у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу при ХСН II ФК зі збереженою LV EF методом логістичної регресії визначений комплекс ознак, які асоційовані з несприятливим прогнозом перебігу ХСН впродовж року та встановлено предикторне значення пульсового артеріального тиску (ПАТ), ступеню ендотеліязалежної вазодилатації плечових артерій (EDD) та індексу інсулінорезистентності (НОМА) для оцінки ймовірності розвитку певного варіанту перебігу ХСН впродовж року.

Визначено комплекс показників, рівні яких дозволили прогнозувати характер несприятливого перебігу ХСН впродовж року у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу. Розроблено метод визначення характеру несприятливого перебігу ХСН на підставі лабораторних параметрів (ХС ЛПНЩ та NT-proBNP) та значень показників УЗД серця (SV, E / e', LV ESV).

Отримано нові наукові дані про предикторне значення одночасної наявності ряду ознак для оцінки ймовірності несприятливого прогнозу впродовж року у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу. Встановлено, що найбільш значущими показниками для визначення нестабільного перебігу ХСН впродовж року аж до летального результату є тривалість анамнезу ІХС та ЦД 2-го типу 8 років та більше, наявність в анамнезі епізодів мерехтіння передсердь або політопної екстрасистолії та патологічного зубця Q при ІМ, LV EF менше 60 % та розмір лівого передсердя більше 39 мм, а також негативна динаміка клінічного стану при спостереженні у вигляді посилення задишки, зниження маси тіла, появи набряків нижніх кінцівок та тенденції до зниження глікемії натщесерце.

Розширено наукові уявлення про особливості клініко-анамнестичного статусу, параметрів ліпідного та вуглеводного обмінів, структурно-функціонального стану серця та судин, диссинхронії міокарда у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу з нестабільним перебігом ХСН. Встановлено, що нестабільний перебіг ХСН асоційований з в 1,2 рази більшою тривалістю анамнезу ІХС та ЦД2-го типу, в 1,6 рази більш високою частотою спадковості, обтяженої за ЦД 2-го типу, наявністю більшої частоти в анамнезі епізодів мерехтіння передсердь і політопної шлуночкової екстрасистолії, достовірно більш високими рівнями САТ та ПАТ, більш вираженою ендотеліальною дисфункцією (зниженим рівнем EDD), гіршим станом систолічної та діастолічної функцій LV, та достовірно більшими рівнями атерогенних фракцій ліпідів та глікемії.

Наукова новизна роботи підтверджена державним патентом України на корисну модель №140461 «Спосіб визначення прогнозу серцевої недостатності

впродовж року у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу». А 61В 5/02(2006.01) U 201908907 G01N33/50 (2006.01).

**Практичне значення отриманих результатів.** Запропонований додатковий спосіб прогнозування варіанту перебігу ХСН, який заснований на предикторній цінності значень EDD, індексу НОМА і ПАТ, може використовуватися в практичній діяльності терапевтами, кардіологами, ендокринологами та лікарями загальної практики, що сприятиме підвищенню ефективності оцінки прогнозу впродовж року у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу та ХСН II ФК зі збереженою LV EF.

Доведено доцільність динамічного контролю за показниками ендотеліязалежної вазодилатації плечових артерій, індексу НОМА і ПАТ, які приймають участь у формуванні прогнозу перебігу ХСН у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу та ХСН зі збереженою LV EF.

Обґрунтовано необхідність ретельного збору та аналізу анамнестичних даних пацієнтів з ІХС та ЦД 2-го типу при первинному огляді, що включають не тільки тривалість ІХС та ЦД2-го типу, наявність епізодів мерехтіння передсердь або політопної екстрасистолії, формування патологічного зубця Q при перенесеному інфаркті міокарда, наявність спадковості, обтяженої ЦД 2-го типу, а також негативну динаміку клінічного стану на більш ранніх етапах перебігу коморбідності – до візиту до лікаря.

Доведено необхідність динамічного ультразвукового дослідження серця з уточненням стану систолічної та діастолічної функцій LV і обов'язковими визначеннями LV EF, діастолічного розміру лівого передсердя та параметрів доплерівського дослідження – співвідношень  $E / A$  та  $E / e'$ , рівня середнього тиску в легеневій артерії (РА МР), часу уповільнення потоку раннього діастолічного наповнення LV серця (Dt).

Обґрунтовано доцільність повторної динамічної оцінки показників ліпідного та вуглеводного обмінів, насамперед визначення рівнів загального холестерину, ліпопротеїдів високої щільності та всіх основних чотирьох показників вуглеводного обміну – глікемії натщесерце, HbA<sub>1c</sub>, індексу НОМА та рівня постпрандіальної глікемії.

Запропонований метод прогнозування перебігу ХСН (патент на винахід №140461 «Спосіб визначення прогнозу серцевої недостатності впродовж року у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу (А 61В 5/02(2006.01) U 201908907 G01N33/50 (2006.01) впроваджено у роботу терапевтичних відділень Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова» Харківської міської ради, Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №27» Харківської міської ради, Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №13» Харківської міської ради, Комунального некомерційного підприємства «Міська поліклініка №8» Харківської міської ради. Результати дослідження впроваджено в навчальний процес кафедри терапії, нефрології та загальної практики-сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри терапії, нефрології та загальної практики-сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти «Кардіальні та нейрогуморальні механізми розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих з супутньою патологією» (№ держреєстрації 0111U003579) та «Оптимізація лікування ХСН на підставі вивчення механізмів розвитку та корекції диссинхронії міокарда» (№ держреєстрації 0117U000585).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є особистою науковою працею. Авторкою на основі вивчення літературних та пріоритетних розробок, разом із науковим керівником, обґрунтована тема дисертації, сформована мета, завдання та способи їх розв'язання. Здобувачка брала участь у обстеженні та лікуванні хворих, самостійно розробила та обґрунтувала метод прогнозування перебігу ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу. Проведений аналіз вітчизняної та закордонної літератури, інформаційний пошук, набір клінічного матеріалу, вибір та обґрунтування методів дослідження, статистична обробка отриманих даних, підготовлені до друку наукові статті, заявка на винахід, написана дисертаційна робота. Усі розділи дисертації, висновки та практичні рекомендації сформульовано та написано авторкою особисто.

Співавтори публікацій і патенту на корисну модель надавали консультативну, методологічну та аналітичну допомогу, брали участь у патентних дослідженнях та аналізі літератури, оформленні документів.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи оприлюднено та обговорено на науково-практичних конференціях: XVI Міжнародній науковій конференції студентів, молодих учених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 2019), II Міжнародній науково-практичній конференції «Інформаційні системи та технології в медицині» (ICM–2019) (Харків, 2019), науково-практичній конференції молодих учених з міжнародною участю Харківської медичної академії післядипломної освіти «Медицина XXI століття» (Харків, 2019).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, у тому числі 3 наукові статті у фахових наукових виданнях, що рекомендовані МОН України (2 одноосібно), 1 наукова стаття у зарубіжному виданні, 1 – у виданні, що індексується у наукометричній базі Scopus, 4 тези у матеріалах вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференцій. Отримано 1 деклараційний патент України на корисну модель.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 173 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики хворих та методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 33 таблицями, 13 рисунками. Список використаних джерел містить 264 найменування, з них 221 кирилицею та 43 латиницею.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи дослідження.** Проведено комплексне обстеження 100 пацієнтів чоловічої статі з ХСН ішемічного генезу на тлі поєданого перебігу ІХС і ЦД 2-го типу на базі терапевтичного відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова» Харківської міської ради, протягом 2016-2017 років після курсу терапії в стаціонарі.

Відбір пацієнтів проводився за наступними критеріями: чоловіча стать, вік від 50 до 70 років, ІХС із ІМ в анамнезі із супутнім ЦД 2-го типу, ХСН не вище II функціонального класу (ФК),  $LV\ EF \geq 50\%$ ,  $NT-proBNP \geq 125$  пг/мл.

Критерії виключення: жіноча стать, вік понад 70 років,  $NT-proBNP < 125$  пг/мл, ЦД 1-го типу, вторинна АГ, легенева АГ, вроджені та набуті вади серця, стабільна стенокардія вище II ФК з потребою в застосуванні коротких нітратів більше двох разів на тиждень, некоронарогенні захворювання міокарда, хронічне захворювання нирок, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)  $< 50$  мл / хв /  $1,73\ m^2$ , супутні захворювання: хронічні обструктивні захворювання легень, неконтрольована бронхіальна астма, анемія з рівнем гемоглобіну  $< 90$  г/л, післяопераційні стани, доброякісні та злоякісні пухлини, запальні захворювання травної системи, хвороби крові, травматичні ушкодження опорно-рухового апарату, зловживання алкоголем, психічні розлади.

Пацієнти отримували стандартну симптоматичну терапію згідно з Рекомендаціями з діагностики та лікування СН та ЦД 2-го типу. Всі хворі отримували:  $\beta$ -блокатор бісопролол - 2,5 – 5 мг один раз на добу, аспірин – 75 мг один раз на добу, аторвастатин 40 – 80 мг один раз на добу, метформін 1000 – 2000 мг на добу на тлі застосування препаратів сульфонілсечовини. Інгібітор АПФ раміприл – 5 – 10 мг один раз на добу (11 % хворих), лізіноприл 10 – 20 мг один раз на добу (27 %), периндоприл 2,5 – 10 мг один раз на добу (23 %), фіксовану комбінацію периндоприл/амлодипін – 5/5 мг один раз на добу (26 %), фіксовану комбінацію периндоприл/амлодипін – 5/10 мг один раз на добу (13 %), амлодипін – 2,5 мг на тлі застосування інгібітора АПФ (7 %).

Через 12 місяців наприкінці періоду спостереження в залежності від перебігу ХСН хворі були розподілені на 2 групи: група I ( $n = 66$ ) – пацієнти зі стабільним перебігом ХСН, а саме із поліпшенням систолічної та діастолічної функцій серця та група II ( $n = 34$ ), яка в свою чергу, була розподілена на три підгрупи в залежності від характеру несприятливого перебігу ХСН: IIa ( $n = 7$ ) – пацієнти, які померли протягом року спостереження, IIб ( $n = 13$ ) – пацієнти зі зниженням  $LV\ EF$  до кінця дванадцятого місяця спостереження, IIв ( $n = 14$ ) – пацієнти з прогресуючим порушенням стану діастолічної функції серця наприкінці періоду спостереження.

Обстеження проводилось під час включення у дослідження після курсу терапії в стаціонарі та через 12 місяців після призначення лікування та включало збір та аналіз скарг, даних анамнезу хвороби та життя, оцінку родинного анамнезу. Акцентували увагу на кількості перенесених інфарктів міокарда та їх типах, наявності спадковості у родині за ІХС та ЦД 2-го типу, а



також на тривалість цих захворювань. Паління визначалось, як фактор ризику щодо перебігу захворювання. Фізична активність хворого оцінювалась як задовільна або знижена.

Проводився тест 6-хвилинної ходьби для оцінки толерантності до фізичного навантаження та об'єктивізації функціонального статусу хворих із ХСН згідно з рекомендаціями Американського торакального товариства.

Лабораторні методи дослідження включали визначення показників ліпідного та вуглеводного обмінів, а саме рівень загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і тригліцеридів (ТГ), розраховували коефіцієнт атерогенності (КА), визначали рівні глюкози сироватки крові натщесерце та її постпрандіальний рівень, вміст інсуліну.

Трансторакальна ехокардіографія (ЕхоКГ) виконувалася на ультразвуковому апараті SiemensAcUSONSC 2000 (SiemensMedicalSolution, MountainView, США) датчиком від 3,5 до 7 МГц за загальноприйнятою методикою. Оцінювалися найбільш інформативні показники, такі як: кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка (left ventricle end-diastolic volume) (LV EDV), кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка (left ventricle end-systolic volume) (LV ESV), лінійний розмір лівого передсердя (left atrium linear dimension) (LALD), фракція викиду лівого шлуночка (left ventricle ejection fraction) (LV EF), ударний об'єм (stroke volume) (SV), час уповільнення потоку раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка (transmitral deceleration time) (Dt), час ізовольюмічної релаксації лівого шлуночка (left ventricle isovolumic relaxation time) (IVRT), співвідношення максимальних швидкостей раннього і пізнього наповнення лівого шлуночка в діастолу (the ratio of peak velocity blood flow in early diastole to peak velocity flow in late diastole) (E / A), співвідношення максимальних швидкостей раннього наповнення лівого шлуночка за даними спектрального та тканинного доплерівського досліджень (the ratio of transmitral Doppler early filling velocity to tissue Doppler early diastolic mitral annular velocity) (E / e'), середній тиск в легеневій артерії (mean pulmonary artery pressure) (PA MP) за Kitabatake.

Методика виявлення диссинхронії міокарда (ДМ) виконувалась відповідно до рекомендацій Gorcsan J, et al. (2010). Досліджували також ендотеліязалежну вазодилатацію плечових артерій (endothelium dependent dilation) (EDD) за методикою Celermajer D.S. в модифікації Іванової О.В.

Для визначення відмінностей між незалежними вибірками використовували критерій Манна-Уїтні, між залежними – критерій Уїлкоксона. Частоту ознак в групах порівнювали за допомогою критерію  $\chi^2$ . Тип розподілу ознаки аналізованої вибірки визначали за допомогою критерію Колмогорова-Смирнова. Проводився однофакторний дисперсійний аналіз із застосуванням непараметричного критерію Крускала-Уолліса, який використовує значення рангів (порядкову статистику) вимірювань. Для дослідження взаємозв'язку між показниками застосований кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнта кореляції Спірмена при використанні шкали Чеддока. Бінарна логістична регресія з наступним ROC аналізом була використана для прогнозування

перебігу ХСН. Для створення алгоритму визначення характеру перебігу ХСН був використаний метод послідовного статистичного аналізу Вальда. Рівень значущості для статистичних критеріїв, які застосовувались, покладался рівним 0,05. Для всіх критеріїв р-значення наведені з точністю до третьої значущої цифри після коми.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При аналізі клініко-анамнестичних показників в досліджуваних групах хворих зі стабільним і несприятливим перебігом ХСН встановлено, що за віком пацієнти в групах не відрізнялись ( $p > 0,05$ ), середній вік хворих складав 59,0 [55,0; 61,0] років, проте достовірно молодшими за віком були пацієнти підгрупи Пв у порівнянні з пацієнтами підгрупи Па ( $p < 0,001$ ) і пацієнтами підгрупи Пб ( $p < 0,001$ ).

Обтяжену спадковість за ЦД 2-го типу мали 36,4 % хворих зі стабільним перебігом і 58,8 % хворих з несприятливим перебігом ХСН ( $p = 0,03$ ). Достовірних відмінностей за частотою обтяженої спадковості за ІХС у групах з різними варіантами перебігу ХСН не відзначалося ( $p > 0,05$ ).

Достовірно більш тривалий анамнез ІХС ( $p = 0,014$ ) та ЦД 2-го типу ( $p < 0,001$ ) відзначався у пацієнтів з несприятливим перебігом ХСН. Тривалість ІХС у загальній групі пацієнтів із несприятливим перебігом варіювала від 5 до 10 років і медіана склала 7,0 [5,0; 10,0] років, тривалість ЦД 2-го типу – 6,0 [5,0; 9,0] років. При аналізі клініко-анамнестичних показників в досліджуваних підгрупах хворих з різними варіантами несприятливого перебігу ХСН був встановлений достовірно більш тривалий анамнез ІХС у хворих підгрупи Па у порівнянні з пацієнтами підгруп Пб ( $p < 0,001$ ) і Пв ( $p < 0,001$ ).

У хворих підгрупи Пв також був достовірно коротший анамнез за ІХС у порівнянні з підгрупою Пб ( $p < 0,001$ ). Аналогічна картина спостерігалася і при порівнянні тривалості анамнезу за ЦД 2-го типу, більш тривалий він був у пацієнтів підгрупи Па в порівнянні з пацієнтами підгруп Пб ( $p = 0,007$ ) і Пв ( $p < 0,001$ ) (рис. 1).

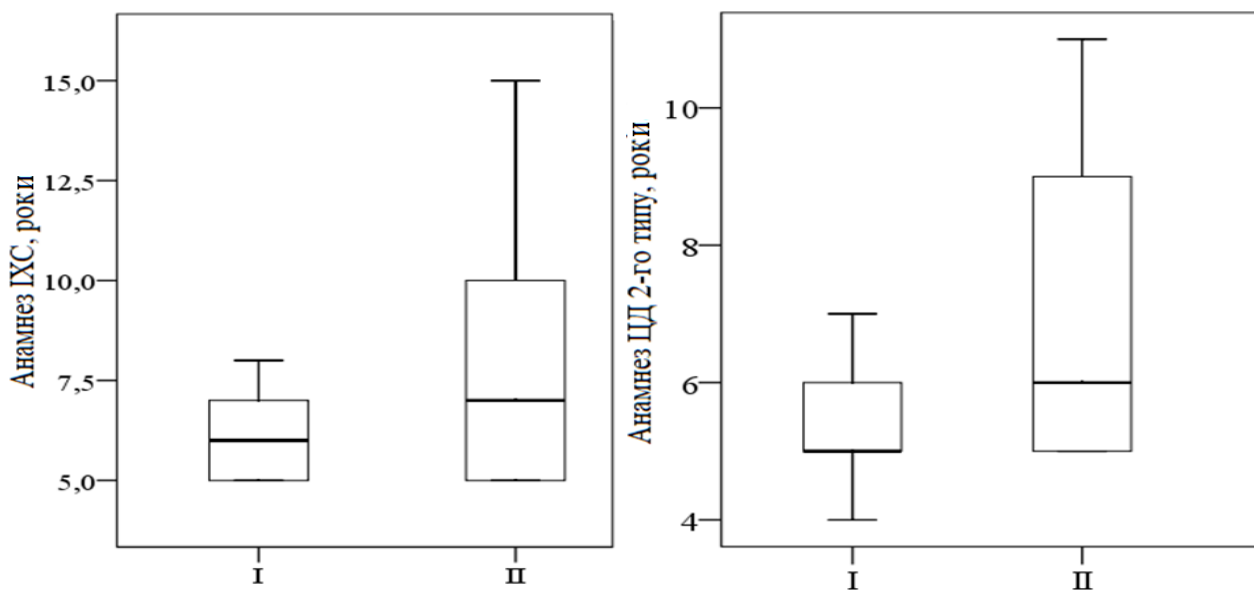


Рисунок 1. Анамнестичні дані у підгрупах в залежності від варіанту несприятливого перебігу ХСН

При аналізі типу перенесеного ІМ виявилася тенденція щодо більшої кількості хворих, що перенесли ІМ і з патологічним зубцем Q (52,9 %) та із патологічним зубцем Q та аневризмою серця (17,7 %) у групі із несприятливим перебігом ХСН, проте достовірної різниці між групами не було ( $p > 0,05$ ). Переважна кількість хворих із стабільним перебігом ХСН (54,5 %) перенесла ІМ без патологічного зубця Q, що достовірно відрізнялось від групи хворих із несприятливим перебігом ХСН ( $p < 0,05$ ), де таких хворих було лише 29 %. У підгрупах Па та Пб переважна кількість хворих перенесла ІМ із патологічним зубцем Q, але у підгрупі Па кількість хворих, що перенесли ІМ з патологічним зубцем Q та аневризмою серця була в 2,8 разів вищою, ніж у підгрупі Пб ( $p < 0,05$ ) та у 6 разів вищою, ніж у підгрупі Пв ( $p < 0,05$ ). Переважна кількість хворих (71,4 %) підгрупи Пв перенесла ІМ без патологічного зубця Q (рис. 2).

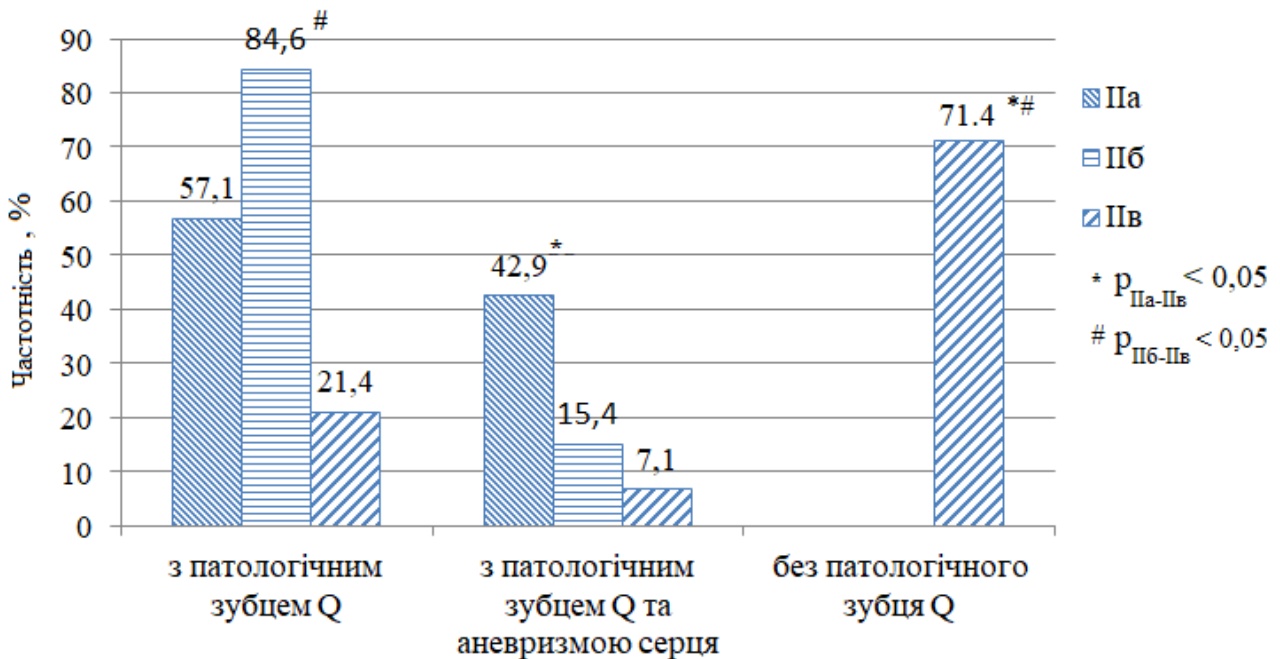


Рисунок 2. Частотність виникнення різних типів ІМ в анамнезі у підгрупах в залежності від варіанту несприятливого перебігу ХСН

При оцінці наявності аритмій та порушення провідності в анамнезі з'ясовано, що епізоди мерехтіння передсердь (17,6 %) та шлуночкова політопна екстрасистолія (29,4 %) достовірно частіше зустрічалися у пацієнтів із несприятливим перебігом ХСН ( $p < 0,001$ ), порушення провідності з однаковою частотою зустрічалось у порівнюваних групах ( $p > 0,05$ ). Одиначні монотопні екстрасистולי реєструвалися у 42,4 % пацієнтів із стабільним перебігом ХСН і жодного хворого з таким порушенням ритму не зареєстровано у групі із несприятливим перебігом ХСН ( $p < 0,001$ ). Кількість хворих, у яких не було аритмій, та тих, хто мав порушення провідності у групах не відрізнялась ( $p > 0,05$ ). Епізоди мерехтіння передсердь достовірно частіше виникали у пацієнтів підгрупи Па – 57,1 % у порівнянні із підгрупами Пб та Пв ( $p < 0,05$ ).

У переважної кількості хворих обох груп рівень толерантності до фізичного навантаження був зниженим та досить високим був рівень частоти паління з тенденцією більшої кількості у хворих із несприятливим перебігом,

проте, за рівнем фізичної активності, частотою куріння групи не відрізнялися ( $p > 0,05$ ), також не було різниці між цими показниками і у підгрупах несприятливого перебігу ХСН ( $p > 0,05$ ).

Шлуночкова політопна екстрасистолія достовірно частіше зустрічалася у пацієнтів підгрупи Па (42,9 %) та підгрупи Пб (53,8 %) у порівнянні із підгрупою Пв, де такі епізоди не виникали ( $p < 0,01$ ). Порухення провідності достовірно частіше виникали у пацієнтів підгрупи Пб ( $p < 0,05$ ). Жодного випадку одиночних монотопних екстрасистол у підгрупах із несприятливим перебігом не було (рис. 3).

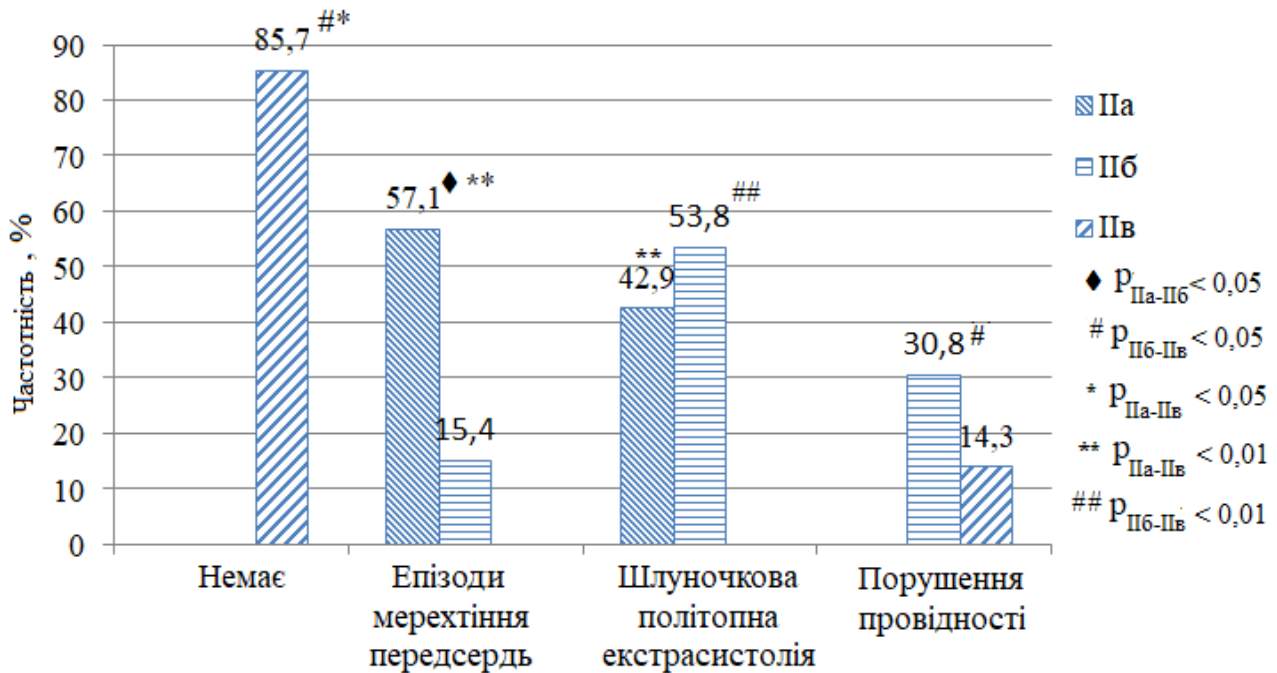


Рисунок 3. Частотність виникнення різних видів аритмій та порушень провідності в анамнезі у підгрупах в залежності від варіанту несприятливого перебігу ХСН

Слід відмітити, що надлишкова маса тіла ( $IMT > 25 \text{ кг/м}^2$ ) була у пацієнтів обох груп, проте за  $IMT$  хворі у групах не відрізнялись ( $p > 0,05$ ). Достовірно вищий  $IMT$  був у пацієнтів підгрупи Пв у порівнянні з підгрупами Па ( $p < 0,001$ ) і Пб ( $p < 0,001$ ), пацієнти підгруп Па і Пб за  $IMT$  не відрізнялися ( $p > 0,05$ ).

У групі II значення сАТ, ПАТ та ЧСС були статистично достовірно вищими ( $p < 0,001$ ), ніж у хворих групи I. За рівнями сАТ хворі підгрупи Па не відрізнялися від хворих підгруп Пб та Пв ( $p > 0,05$ ), але хворі підгруп Пб та Пв за даними сАТ достовірно відрізнялись ( $p = 0,02$ ), достовірно вищий рівень сАТ був у хворих підгрупи Пв. За рівнем ПАТ достовірно між собою відрізнялись хворі підгруп Па та Пб ( $p = 0,03$ ), не було достовірних відмінностей між значеннями ПАТ в цих підгрупах та підгрупі Пв ( $p > 0,05$ ). За ЧСС хворі у підгрупах не відрізнялись ( $p > 0,05$ ).

Дистанція тесту 6-хвилинної ходьби не відрізнялась в обох групах ( $p > 0,05$ ). За результатами тесту 6-хвилинної ходьби дистанції, що проходили

хворі в підгрупах Па та Пв не відрізнялись ( $p > 0,05$ ), та були достовірно довшими ніж у пацієнтів підгрупи Пб ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ , відповідно) та в усіх підгрупах відповідали помірній СН, II ФК.

Основними факторами, що відповідають за прогресування атеросклерозу у пацієнтів із ІХС та ЦД 2-го типу, є дисліпідемія та гіперглікемія. Гіперхолестеринемія була діагностована згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з лікування дисліпідемій (2019) в загальній групі пацієнтів, оскільки вміст ЗХС  $> 5,2$  ммоль/л, ХС ЛПНЩ  $> 3,0$  ммоль/л та ТГ  $> 1,7$  ммоль/л. У хворих з несприятливим перебігом, було виявлено більш високі значення рівню ЗХС ( $p < 0,001$ ), ХС ЛПНЩ ( $p < 0,001$ ), індексу атерогенності ( $p < 0,001$ ), не виявлено різниці між рівнями ТГ та ХС ЛПВЩ у хворих із стабільним і несприятливим перебігом ХСН ( $p > 0,05$ ).

При більш ретельному аналізі цих показників у підгрупах з різними варіантами несприятливого перебігу ХСН були визначені певні відмінності. Найбільш виражені зміни ліпідного обміну відзначалися у пацієнтів підгрупи Іа: рівень ЗХС був достовірно вищим в порівнянні з підгрупами Пб ( $p < 0,01$ ) та Пв ( $p < 0,01$ ), також вміст ХС ЛПНЩ був достовірно вищим у порівнянні з підгрупами Пб ( $p < 0,01$ ) та Пв ( $p < 0,01$ ), КА також був достовірно вищим у підгрупі Па, у порівнянні з підгрупами Пб ( $p < 0,01$ ) та Пв ( $p = 0,02$ ). Рівні ТГ хоча і були високими в усіх підгрупах, проте як і рівні ХС ЛПВЩ в підгрупах з різними варіантами несприятливого перебігу не відрізнялися ( $p > 0,05$ ).

Порівнюючи вихідні показники вуглеводного обміну в обох групах було виявлено статистично достовірно вищий рівень HbA1c ( $p < 0,001$ ), глюкози натщесерце ( $p = 0,004$ ), постпрандіального рівню глюкози ( $p = 0,002$ ) (рис. 4), інсуліну ( $p < 0,001$ ) у групі пацієнтів із несприятливими перебігом. Достатньо високим був рівень інсулінорезистентності – індекс НОМА 5,8 [4,5; 7,6] у.о.

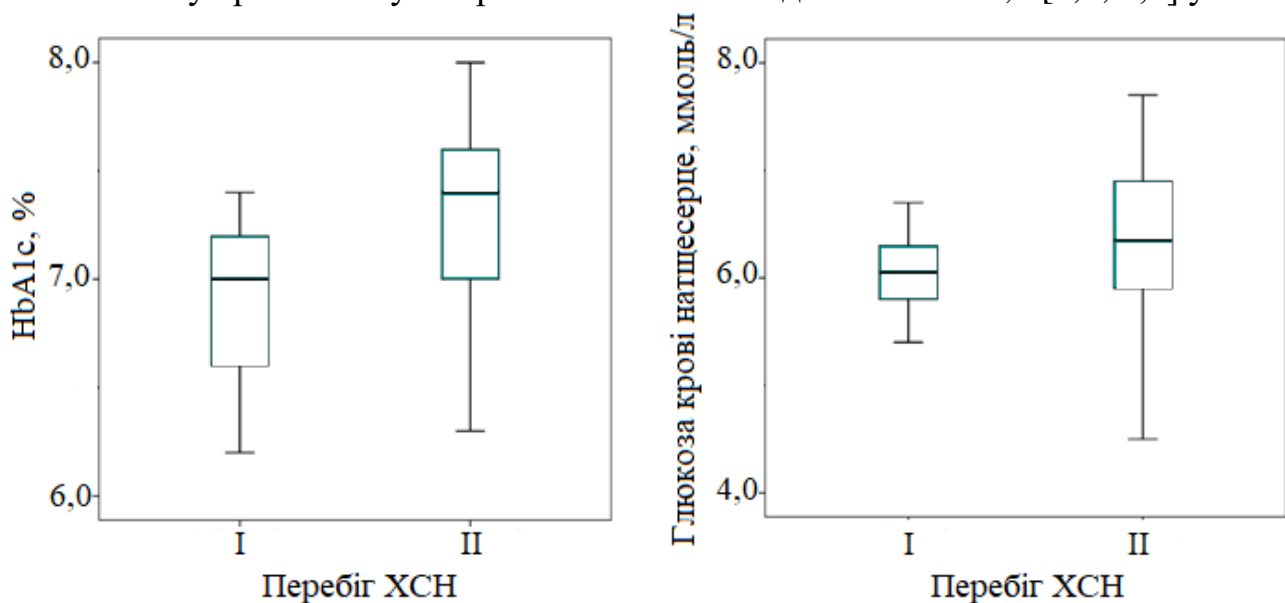


Рисунок 4. Показники HbA1c та глюкози натщесерце у пацієнтів в залежності від перебігу ХСН

Попри відносне підвищення рівню інсулінорезистентності у всіх хворих, значно вищий її рівень був у хворих із несприятливими перебігом - майже вдвічі вищий індекс НОМА ( $p < 0,001$ ) (рис. 5).

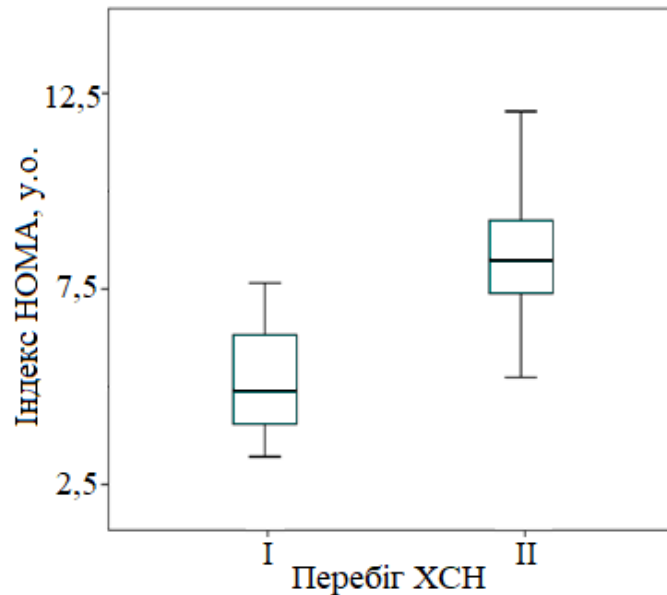


Рисунок 5. Показники індексу НОМА у пацієнтів в залежності від перебігу ХСН

При зіставленні параметрів вуглеводного обміну у хворих з різними варіантами несприятливого перебігу, звертали на себе увагу достовірно більш високий рівень глюкози натщесерце у пацієнтів підгрупи IIб в порівнянні з підгрупами IIа ( $p = 0,014$ ) і IIв ( $p = 0,007$ ) (рис. 6). Постпрандіальний рівень глюкози був достовірно нижчим у пацієнтів підгрупи IIв у порівнянні з пацієнтами підгруп IIа ( $p = 0,014$ ) і IIб ( $p = 0,04$ ), проте за цим показником не відрізнялись пацієнти підгруп IIа та IIб (рис. 6).

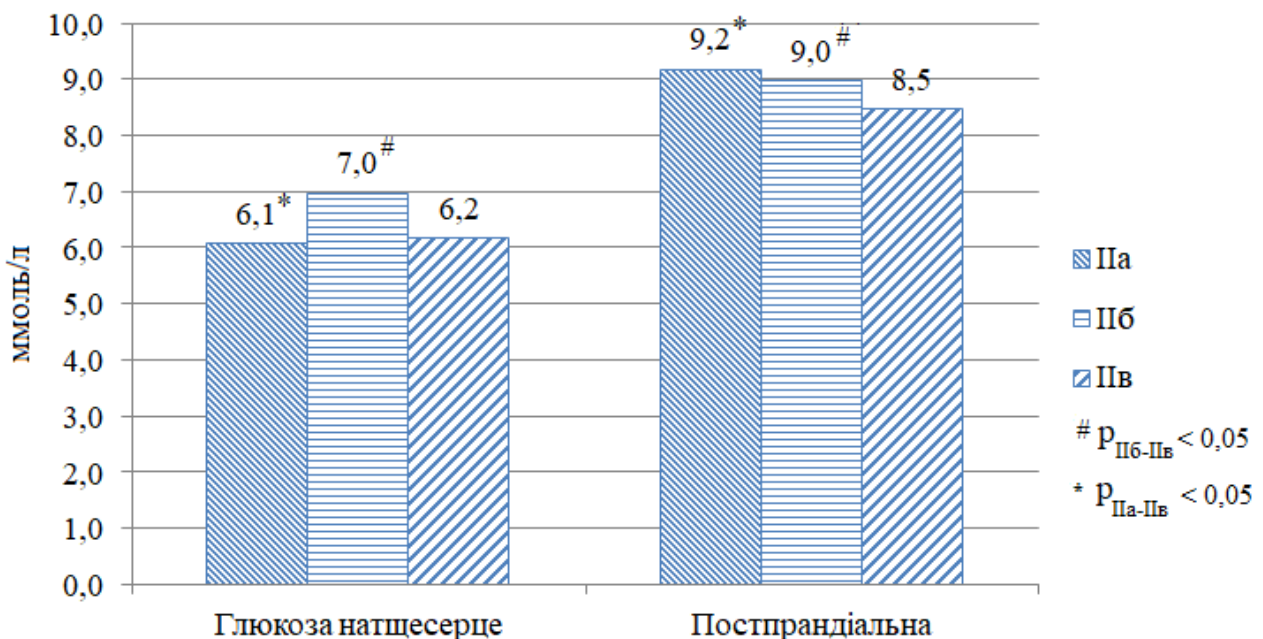


Рисунок 6. Рівень глюкози у підгрупах в залежності від варіанту несприятливого перебігу ХСН

Достовірно вищий рівень інсуліну визначався у пацієнтів підгрупи IIв у порівнянні з пацієнтами підгрупи IIб ( $p = 0,03$ ). За рівнем індексу НОМА пацієнти підгруп IIб і IIв не відрізнялися ( $p > 0,05$ ).



LV EF була збереженою в обох групах, але вона була статистично достовірно нижчою у пацієнтів групи II ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів із несприятливим перебігом було виявлено значно більший LALD ( $p < 0,001$ ). При ретельному аналізі показників УЗД серця і судин у підгрупах із різними варіантами несприятливого перебігу відмічено певні відмінності. Достовірно більший LALD у пацієнтів підгрупи IIa в порівнянні з пацієнтами підгрупи IIб ( $p < 0,001$ ) і IIв ( $p = 0,001$ ), а також достовірно менший LV EDV в порівнянні з пацієнтами підгрупи IIб ( $p = 0,008$ ) і IIв ( $p = 0,018$ ). Достовірно нижчий LV ESV відзначався у пацієнтів підгрупи IIв у порівнянні з пацієнтами підгруп IIa ( $p = 0,023$ ) і IIб ( $p = 0,002$ ), LV ESV у пацієнтів підгруп IIa і IIб достовірно не відрізнявся ( $p > 0,05$ ). У групі несприятливого перебігу ХСН LV EF була найбільш низькою у пацієнтів підгрупи IIa в порівнянні з пацієнтами підгруп IIб ( $p < 0,001$ ) і IIв ( $p < 0,001$ ).

Незважаючи на те, що розміри лівого передсердя не виходили за межі нормальних у всіх пацієнтів, середні розміри лівого передсердя в діастолу були достовірно більшими у померлих пацієнтів ( $p < 0,05$ ). Достовірно меншим у цих пацієнтів був LV EDV ( $p < 0,05$ ), що свідчило про більше ремоделювання лівих відділів серця у пацієнтів з найгіршим прогнозом перебігу ХСН при спостереженні протягом року.

У хворих було виявлено порушення діастолічної функції, які можна класифікувати як «порушення розслаблення», оскільки зафіксовано зниження піку E (співвідношення  $E/A < 1,0$ ) - 0,73 [0,71; 0,78]; Dt > 220 мс - 0,24 [0,23; 0,26] с, IVRT > 110 мс - 0,13 [0,12; 0,14] с, рівень RA MP < 20 мм рт.ст. - 16,5 [15,1; 17,9] мм рт.ст.

Зареєстровано достовірно вищі показники RA MP ( $p < 0,001$ ) та Dt ( $p < 0,001$ ) у пацієнтів групи II. Співвідношення  $E/A$  було вищим у групі I ( $p < 0,001$ ), коефіцієнт IVRT та співвідношення  $E/e'$  не відрізнялися у групах із різним перебігом ХСН ( $p > 0,05$ ). Попри певні відмінності у показниках, які характеризують роботу серця в діастолу, порушення діастолічної функції в обох групах також можна класифікувати як «порушення розслаблення». Достовірних відмінностей значень показників  $E/e'$  у пацієнтів підгрупи IIa і підгрупи IIв не відзначалося ( $p > 0,05$ ). Показник RA MP не перевищував в усіх підгрупах 20 мм рт.ст., проте достовірно вищим він був у пацієнтів підгрупи IIб в порівнянні з пацієнтами підгруп IIa ( $p = 0,001$ ) і IIв ( $p = 0,001$ ) (рис. 7).

EDD плечових артерій була вищою у хворих із стабільним перебігом ХСН - 9,0 [8,5; 9,6] % порівняно із хворими групи II - 6,9 [5,5; 9,3] % ( $p < 0,001$ ), хоча в обох групах не перевищувала 10 %. EDD була достовірно вищою у пацієнтів підгрупи IIв у порівнянні з пацієнтами підгруп IIa ( $p = 0,001$ ) і IIб ( $p = 0,001$ ). Достовірних відмінностей показника EDD у пацієнтів підгрупи IIa і підгрупи IIб не відзначалося ( $p > 0,05$ ) (рис. 7).

Показники Dt і IVRT у досліджуваних групах не відрізнялися ( $p > 0,05$ ). Співвідношення  $E/A$  було достовірно нижчим у пацієнтів підгрупи IIв у порівнянні з пацієнтами підгрупи IIa ( $p = 0,037$ ), достовірних відмінностей цього показника у пацієнтів підгрупи IIб порівняно із пацієнтами підгруп IIa і IIв не відзначалося ( $p > 0,05$ ). Співвідношення  $E/e'$  було достовірно вищим у

пацієнтів підгрупи Пб у порівнянні з пацієнтами підгруп Па ( $p = 0,006$ ) та Пв ( $p = 0,003$ ).

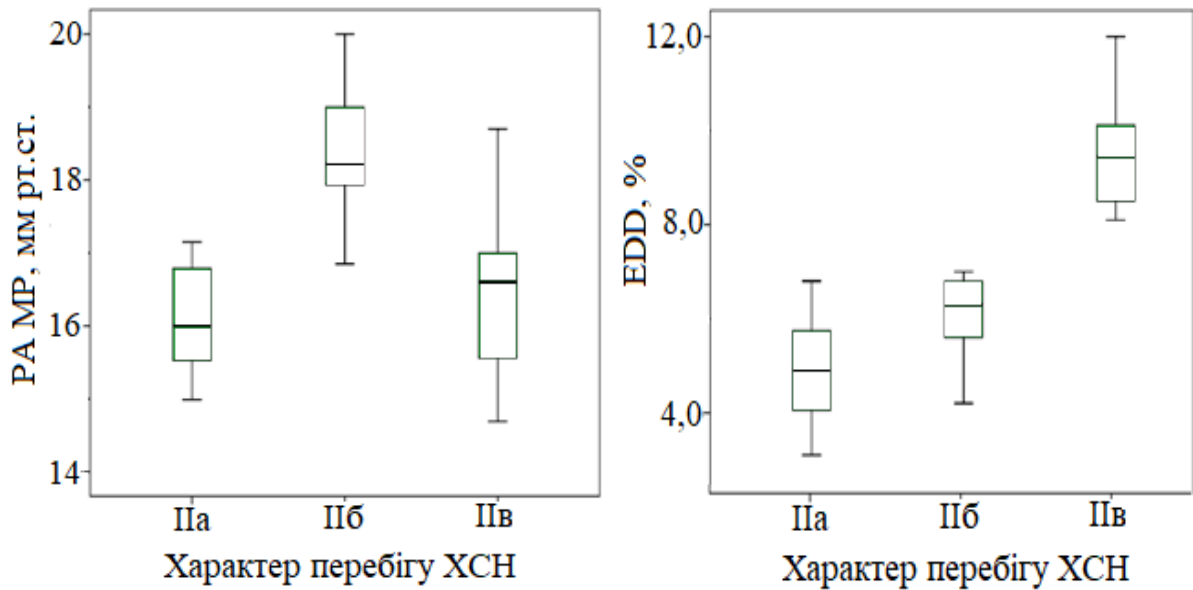


Рисунок 7. Показники РА МР та EDD у підгрупах в залежності від варіанту несприятливого перебігу ХСН

У пацієнтів всіх підгруп із несприятливим перебігом ХСН відзначалася ендотеліальна дисфункція, проте у групі померлих вона була більш вираженою, що свідчило про значні процеси судинного ремоделювання.

Встановлено, що у 16,6 % хворих групи I і у 26,5 % групи II спостерігались ознаки механічної ДМ ізольованого типу, з них у пацієнтів групи I: у 27,0 % виявлено внутрішньошлуночкову, у 45,0 % – атріовентрикулярну та у 27,0 % – міжшлуночкову ДМ. У хворих групи II виявлено: у 22,0 % – внутрішньошлуночкову, у 44,0 % – атріовентрикулярну та у 33,0 % – міжшлуночкову ДМ. У всіх обстежених хворих, у кого була виявлена механічна ДМ, комплекс QRS не перевищував 120,0 мс, тобто ознак електричної ДМ не визначалось. Середня тривалість комплексу QRS у пацієнтів ( $n=20$ ) з механічною ДМ дорівнювала  $110,0 \pm 12,09$  мс.

У всіх досліджуваних хворих виявлено достовірний вплив рівня HbA<sub>1c</sub> на LV EF ( $p = 0,001$ ;  $\chi^2 = 10,7$ ), рівня глюкози натщесерце на E / A ( $p = 0,003$ ;  $\chi^2 = 8,87$ ). При дослідженні впливу ліпідного обміну на показники структурно-функціонального стану серця виявлено вплив рівню ЗХС на LV EF ( $p = 0,008$ ;  $\chi^2 = 7,04$ ), рівню ТГ на Dt ( $p = 0,02$ ;  $\chi^2 = 5,42$ ). Також було виявлено асоційованість EDD із співвідношенням E / e' ( $p = 0,024$ ;  $\chi^2 = 5,07$ ).

У групі хворих зі стабільним перебігом ХСН на тлі достовірної позитивної динаміки медіан LV EF відбувалось достовірне збільшення дистанції тесту з 6-хвилинною ходьбою ( $p < 0,001$ ), виразна позитивна динаміка показників метаболічного профілю, достовірне зниження в крові рівня NT-proBNP ( $p < 0,001$ ), що свідчило про поліпшення у них функціонального стану серця та ендотелію, ліпідного і вуглеводного обмінів та підвищення толерантності до фізичного навантаження.



Виявлено вплив рівня глюкози натщесерце на Dt ( $p = 0,024$ ;  $\chi^2 = 5,09$ ) та на співвідношення  $E / e'$  ( $p = 0,032$ ;  $\chi^2 = 4,62$ ), асоційованість EDD із співвідношенням  $E / e'$  ( $p = 0,007$ ) ( $\chi^2 = 7,17$ ). Не було достовірних змін рівню глюкози крові натщесерце, проте достовірно знижувалися рівень HbA<sub>1c</sub> ( $p < 0,001$ ) та постпрандіальний рівень глюкози ( $p < 0,001$ ), інсуліну ( $p < 0,001$ ) та індексу НОМА ( $p < 0,001$ ). При аналізі динаміки показників ліпідного обміну звертає на себе увагу достовірне зниження рівнів всіх досліджуваних показників за виключенням ХС ЛПВЩ, який лишився без змін. Також відбувалось достовірне зниження медіани рівня NT-proBNP з 190,0 пг/мл до 156,5 пг/мл ( $p < 0,001$ ).

У групі хворих зі стабільним перебігом ХСН на тлі достовірної позитивної динаміки медіан LV EF і всіх досліджуваних параметрів його діастолічного наповнення мало місце достовірне збільшення ступеня EDD плечових артерій ( $p = 0,029$ ). Достовірно зменшувався LALD та LV EDV міокарда ( $p < 0,001$ ). Відбувалось достовірне підвищення LV EF, причому вона ставала достовірно більшою у 62,3 % пацієнтів, у 6,1 % лишалась незмінною, у решти - знижувалась в межах 50 %. У всіх хворих достовірно зменшувався Dt ( $p < 0,001$ ). У групі хворих із несприятливим перебігом виявлено вплив рівня HbA<sub>1c</sub> на LV EF ( $p = 0,049$ ;  $\chi^2 = 3,86$ ) та на співвідношення  $E / e'$  ( $p = 0,032$ ;  $\chi^2 = 4,62$ ). Виявлено вплив EDD на LV EF ( $p = 0,009$ ;  $\chi^2 = 6,87$ ) та асоційованість із співвідношенням  $E / e'$  ( $p = 0,038$ ;  $\chi^2 = 4,32$ ).

У хворих із несприятливим перебігом виявлено вплив рівню ЗХС на РА МР ( $p = 0,050$ ;  $\chi^2 = 3,84$ ) та на співвідношення  $E / e'$  ( $p = 0,011$ ;  $\chi^2 = 6,50$ ) та рівню ТГ на Dt ( $p = 0,049$ ;  $\chi^2 = 4,18$ ).

Пацієнти підгрупи Пб, у яких через 12 місяців спостереження відзначено зниження систолічної функції LV, характеризувалися достовірним зниженням медіани дистанції тесту з 6-хвилинною ходьбою (на 4,1 %), що свідчило про закономірне погіршення переносимості фізичних навантажень на тлі зниження скорочувальної здатності міокарда.

При аналізі впливу початкових показників ліпідного та вуглеводного обмінів на показники структурно-функціонального стану серця у пацієнтів підгрупи зі зниженням LV EF до кінця дванадцятого місяця спостереження було виявлено вплив рівню HbA<sub>1c</sub> на співвідношення  $E / e'$  ( $p = 0,028$ ;  $\chi^2 = 4,8$ ).

Достовірна позитивна динаміка медіан усіх показників вуглеводного обміну демонструвала хороший контроль вуглеводного профілю. Медіани параметрів ліпідного обміну суттєвої динаміки не зазнавали, але мали тенденцію до позитивних зрушень. Медіана показника рівня в крові NT-proBNP достовірно знижувалася на 14 %. Відбувалось достовірне зниження медіани LV EF (на 21,5 %). Зниження систолічної функції серця асоціювалося з тенденцією до збільшення діастолічного розміру лівого передсердя і достовірним збільшенням LV EDV. Одночасно була відзначена тенденція до наростання ендотеліальної дисфункції у вигляді незначного зниження величини медіани EDD плечових артерій.

У групі пацієнтів з погіршенням діастолічної функції LV відмічалась достовірна негативна динаміка медіан усіх досліджуваних параметрів

діастолічного наповнення LV чого не спостерігалось при вивченні параметрів вуглеводного обміну. Медіана EDD плечових артерій мала тенденцію до зростання. При дослідженні впливів початкових показників виявлено вплив HbA<sub>1c</sub> на IVRT ( $p = 0,039$ ;  $\chi^2 = 4,24$ ).

Було розроблено метод прогнозування перебігу ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу. Так, відповідно до методу покрокової логістичної регресії були визначені 3 найбільш значущих показники для визначення перебігу ХСН:

- $X_1$  – пульсовий артеріальний тиск;
- $X_2$  – ендотеліязалежна вазодилатація;
- $X_3$  – індекс інсулінорезистентності (НОМА).

Отримані предиктори виступають в якості прогностичних факторів для визначення ймовірності розвитку несприятливого перебігу СН у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу за такою формулою:

$$\hat{P} = \frac{1}{1 + e^{-(0.180 \cdot X_1 - 1.494 \cdot X_2 + 3.371 \cdot X_3 - 21.016)}}$$

Значення  $\hat{P}$  лежить в межах від 0 до 1 та чим ближче значення прогнозованої ймовірності до одиниці, тим вище ймовірність несприятливого перебігу ХСН, якщо значення  $\hat{P}$  знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, робиться висновок, що у пацієнта сприятливий перебіг захворювання. Для оцінки ефективності моделі використовувався ROC-аналіз. Аналіз результатів перевірки підібраних коефіцієнтів математичної моделі з використанням критерію Вальда показав, що всі змінні значущі ( $p < 0,05$ ) і підібрані коректно, а само рівняння надійно, оскільки коректно визначається стан у 96,0 % випадків.

Для можливості прогнозування варіантів несприятливого перебігу ХСН, а саме прогресування систолічної або діастолічної дисфункції у хворих з ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу було визначено діагностичні коефіцієнти та створена модель прогнозування варіантів несприятливого перебігу на підставі лабораторних даних (ХС ЛПНІЦ та NT-proBNP) та значень показників УЗД серця та судин (SV, E/e', LVESV). Робота алгоритму класифікації відбувається шляхом визначення для кожного пацієнта діагностичних коефіцієнтів (ДК) за всіма показниками, що входять в модель в залежності від їх потрапляння у відповідний діапазон, та їх підсумування. Сумарний ДК (в балах), характеризує прогноз пацієнта. Пацієнти з порушенням стану діастолічної функції мають позитивне значення ДК.

На підставі отриманих даних було розроблено алгоритм який з високою чутливістю та специфічністю дозволяє прогнозувати несприятливий перебіг ХСН та його варіанти у вигляді прогресування систолічної або діастолічної дисфункції впродовж року (рис. 8).

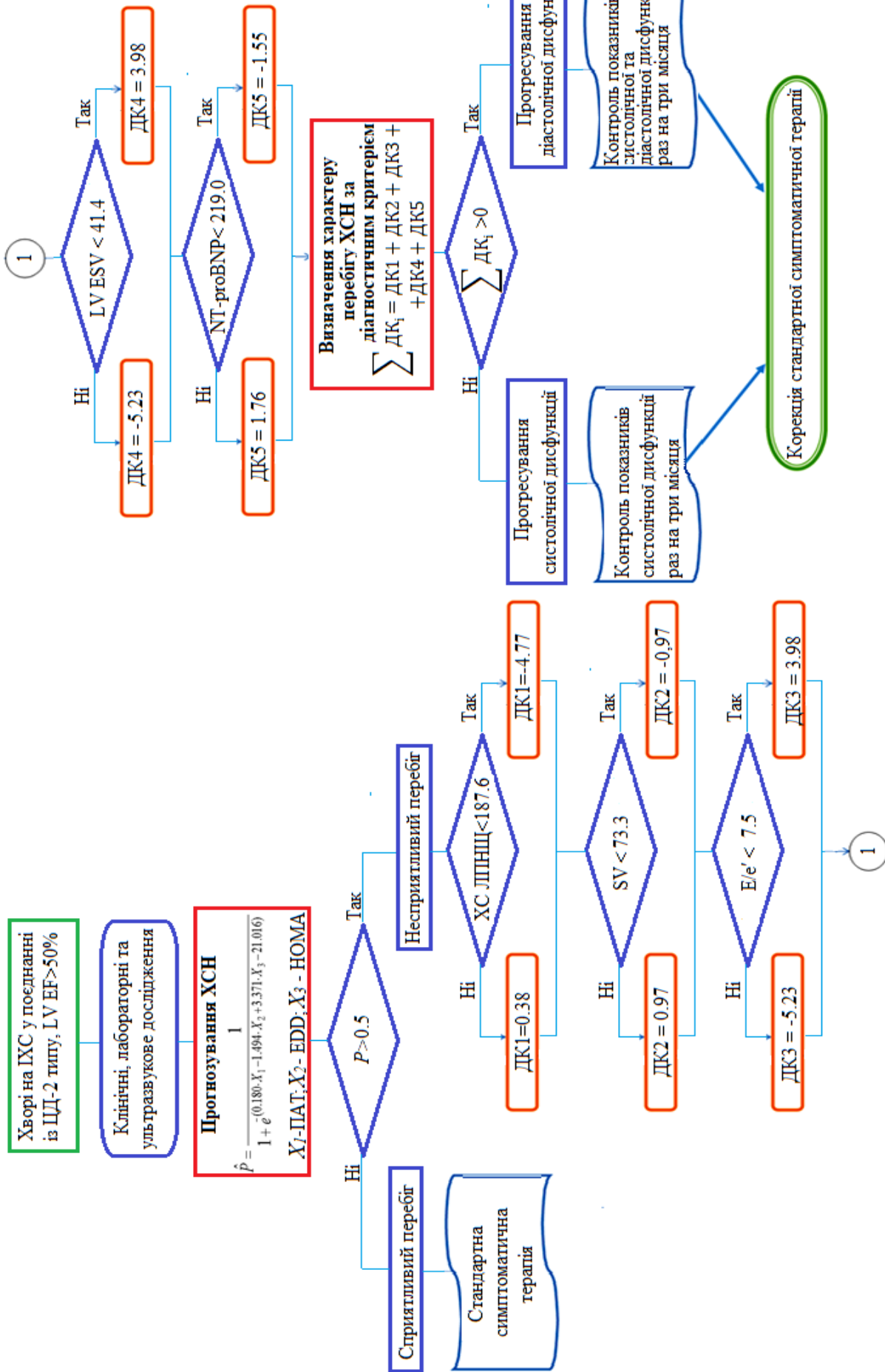


Рисунок 8. Алгоритм прогнозування несприятливого перебігу ХСН та його варіантів у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу впродовж року

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено актуальне наукове завдання – прогнозування перебігу ХСН у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу шляхом дослідження клініко-анамнестичних даних, показників ліпідного та вуглеводного спектру, структурно-функціонального стану серця та судин та їх взаємозв'язків та створення математичної моделі прогнозування несприятливого перебігу ХСН та його варіантів.

1. Хворі на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу з нестабільним перебігом ХСН впродовж 12 місяців спостереження при первинному обстеженні достовірно відрізнялися від пацієнтів зі стабільним перебігом ХСН в 1,2 рази більшою тривалістю анамнезу ІХС та ЦД, в 1,6 разів більш високою частотою обтяженої за ЦД 2-го типу спадковістю, наявністю в анамнезі у 17,7 % хворих мерехтіння передсердь і в 6,5 разів більшою поширеністю епізодів політопної шлуночкової екстрасистолії, більш високими рівнями ЧСС, САТ і ПАТ ( $p < 0,05$  для усіх показників). Всі хворі, які померли впродовж року спостереження, крім зазначених відмінностей мали в анамнезі тяжкі порушення ритму і ІМ з патологічним зубцем Q та відрізнялися поступовими посиленням задишки, зниженням маси тіла і появою набряків нижніх кінцівок.

2. Нестабільний перебіг ХСН у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу асоціювався з початково достовірно меншими значеннями ступеня EDD плечових артерій, LV EF, співвідношення Е / А та достовірним збільшенням рівнів показників Е / е', РА МР, Dt і діастолічного розміру лівого передсердя, що свідчило про початково більш виражені ендотеліальну дисфункцію, ремоделювання серця і гірший стан систолічної та діастолічної функцій LV ( $p < 0,05$  для усіх показників). У жодного хворого не було виявлено електричної ДМ. Рівень EDD достовірно корелював з тяжкістю перебігу ХСН ( $r = 0,7$ ;  $p < 0,05$ ). Всі хворі, які померли впродовж року спостереження, мали початковий розмір лівого передсердя більш 39 мм ( $p < 0,05$ ) та LV EF менше 60 % ( $p < 0,05$ ) навіть в умовах збереженої LV EF у всіх обстежених пацієнтів.

3. Хворі на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу з нестабільним перебігом ХСН впродовж 12 місяців спостереження при первинному обстеженні достовірно відрізнялися від хворих зі стабільним перебігом ХСН більш високими рівнями ЗХС, ХС ЛПНЦ та коефіцієнта атерогенності (для всіх показників  $p < 0,05$ ), при цьому хворі, які померли впродовж року спостереження, в свою чергу, також відрізнялися від пацієнтів з іншими варіантами нестабільного перебігу ХСН достовірно вищими вихідними рівнями в крові ЗХС ( $p < 0,05$ ) і ХС ЛПНЦ ( $p < 0,05$ ), що свідчило про асоціацію нестабільного перебігу ХСН із більшим ступенем дисліпідемії.

4. Нестабільний перебіг ХСН у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу, який був констатований через рік спостереження, асоціювався з початково достовірно більш високим рівнем глікемії, HbA<sub>1c</sub> та індексу НОМА при порівнянні із зазначеними показниками у групі стабільного перебігу ХСН ( $p < 0,05$ ). У групі пацієнтів, які померли протягом року спостереження, при порівнянні з групами пацієнтів з іншими варіантами нестабільного перебігу ХСН мали місце вихідні тенденції до зниження глікемії натщесерце та індексу

НОМА, та підвищенню рівня постпрандіальної глікемії, які зберігалися і в динаміці спостереження.

5. Хворі на ІХС у поєднанні з супутнім ЦД 2-го типу при різному перебігу ХСН як на етапі первинного обстеження, так і у динаміці спостереження, мали достовірні відмінності значень ряду показників, які можуть бути використані в оцінці прогнозу ХСН. Для визначення нестабільного перебігу ХСН впродовж року необхідно враховувати тривалість анамнезу ІХС та ЦД 2-го типу (8 років та більше), наявність мерехтіння передсердь в анамнезі та патологічного зубці Q при ІМ, при цьому одночасна початкова наявність LV EF менше 60 % та розміру лівого передсердя більше 39 мм при негативній динаміці клінічного стану – посиленні задишки, зниженні маси тіла, появі набряків нижніх кінцівок, та тенденції до зниження глікемії натщесерце може свідчити про найбільш несприятливий прогноз.

6. У хворих на ІХС у поєднанні з супутнім ЦД 2-го типу комбінація показників EDD, ПАТ та індексу НОМА є предикторами перебігу ХСН. Їх комплексне використання в якості прогностичних факторів за допомогою запропонованої і запатентованої математичної моделі сприятиме визначенню ймовірності розвитку несприятливого перебігу ХСН у даного контингенту хворих.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оптимізації прогнозування перебігу хронічної серцевої недостатності впродовж року у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу та ХСН II ФК зі збереженою LV EF рекомендовано застосовувати формулу:

$$\hat{P} = \frac{1}{1 + e^{-(0.180 \cdot X_1 - 1.494 \cdot X_2 + 3.371 \cdot X_3 - 21.016)}} \text{ , де}$$

$X_1$  – пульсовий артеріальний тиск;

$X_2$  – ендотеліязалежна вазодилатація;

$X_3$  – індекс інсулінорезистентності (НОМА).

Значення  $\hat{P}$  лежить в межах від 0 до 1 та чим ближче значення прогнозованої ймовірності до одиниці, тим вище ймовірність несприятливого перебігу ХСН, якщо значення  $\hat{P}$  знаходиться в діапазоні від 0 до 0,5, робиться висновок, що у пацієнта сприятливий перебіг захворювання.

2. Для визначення варіанту несприятливого перебігу ХСН досліджують ХС ЛПНЦ та NT-proBNP та УЗД показники: SV, E / e', LV ESV та ініціюють їх відповідність класифікації у балах. Згідно до рис. 8 визначають варіант несприятливого перебігу.

3. Для профілактики ускладнень у хворих на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу та ХСН II ФК зі збереженою LV EF необхідний постійний динамічний контроль за станом вуглеводного обміну, що обумовлено тим, що тенденції до зниження глікемії натщесерце та підвищенню рівня постпрандіальної глікемії в сполученні з іншими предикторами нестабільного перебігу ХСН можуть свідчити про погіршення прогнозу.

## Список публікацій здобувача

### ***Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:***

#### ***Наукові праці у наукових фахових виданнях України:***

1. Ліпакова КЮ. Особливості змін структурно-функціонального стану серця при різних варіантах несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. Медицина невідкладних станів. 2019; 6: 99-105.
2. Ліпакова КЮ. Зміни вуглеводного та ліпідного обмінів при різних варіантах несприятливого перебігу серцевої недостатності у хворих на ІХС поєднано з цукровим діабетом 2-го типу. Проблеми безперервної медичної світи та науки. 2019; 35(3): 73-79.
3. Bilchenko OV, Lipakova EY, Rudenko TA, Vysotska OV, Porvan AP. Evaluation of heart failure with preserved ejection fraction in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. Проблеми ендокринної патології. 2020; 1(71): 7-12. *(Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми, набір хворих, узагальнення і тлумачення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку).*
4. Більченко ОВ, Висоцька КЮ. Динаміка клініко-лабораторних показників у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу та їх вплив на структурно-функціональний стан серця і судин при різних варіантах перебігу ХСН. ScienceRise. Medical Science. 2020; 1(34): 10-17. *(Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми, набір хворих, узагальнення і тлумачення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку).*

#### ***Наукові праці у зарубіжних наукових фахових виданнях:***

5. Lipakova EY, Bilchenko OV, Vysotska OV, Rysovana LM. Morphological and structural changes in myocardium, lipid and carbohydrate metabolism during different outcomes of chronic heart failure in patients with ischemic heart disease and diabetes mellitus type II. EUREKA: Health Science. 2020; 1(25): 40-47. *(Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми, набір хворих, узагальнення і тлумачення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку).*

#### ***Наукові праці апробаційного характеру (тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації:***

6. Lipakova K, Rudenko T. The influence of glycemia on the average QT duration in patients with ischemic heart disease and diabetes mellitus 2 type. У: Актуальні питання сучасної медицини. XVI Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців (28-29 березня 2019 року, м. Харків, Україна). Тези доповідей. Харків: ХНУ ім. В. Н. Каразіна; 2019, с. 352-353. *(Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми, набір хворих, підготовка матеріалів до друку).*

7. Більченко ОВ, Ліпакова КЮ. Можливості визначення прогнозу хронічної серцевої недостатності впродовж року у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. В: Інформаційні системи та технології в медицині. II Міжнародна науково-практична конференція 28-29 листопада 2019 р. Харків. Збірник наукових праць. Харків: ХАІ; 2019, с. 130-132. *(Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми, набір хворих, узагальнення і тлумачення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку).*
8. Ліпакова КЮ. Взаємозв'язок змін вуглеводного та ліпідного обмінів та структурно-функціонального стану серця при різних варіантах перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. В: Медицина ХХІ століття. Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю ХМАПО. Збірник наукових праць 29 листопада 2019 р. Харків: ХМАПО; 2019, с. 48-50.
9. Ліпакова КЮ. Зміни вуглеводного та ліпідного обмінів при різних варіантах несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності у хворих на ІХС у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. В: Інформаційні системи та технології в медицині. II Міжнародна науково-практична конференція 28-29 листопада 2019 р. Харків. Збірник наукових праць. Харків: ХАІ; 2019, с. 144-145.

***Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:***

10. Ліпакова КЮ, Більченко ОВ, Висоцька ОВ, Порван АП, Страшненко ГМ. винахідники; Харківська медична академія післядипломної освіти, патентовласник. Спосіб визначення прогнозу серцевої недостатності впродовж року у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. Патент України № 140461. 2020 лют. 25.

## АНОТАЦІЯ

*Висоцька К. Ю.* Прогнозування перебігу серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби. – Харківська медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2020.

На підставі проведеного дослідження пропонується спосіб прогнозування перебігу ХСН впродовж року у хворих на ІХС в поєднанні із ЦД 2-го типу. Необхідно дослідити EDD, артеріальний тиск з розрахунком пульсового, визначити вміст в крові інсуліну з розрахунком індексу НОМА, за допомогою коефіцієнтів до прогностичних факторів, використовуючи регресійне рівняння,

з високим рівнем чутливості та специфічності прогнозувати у пацієнтів зі збереженням фракцією викиду ймовірність несприятливого перебігу ХСН. Для можливості прогнозування варіантів несприятливого перебігу ХСН, а саме прогресування систолічної або діастолічної дисфункції, визначено діагностичні коефіцієнти та створена модель на підставі лабораторних показників (ХС ЛПНЩ та NT-proBNP) та значень показників УЗД серця та судин (SV, E/e', LV ESV), яка з високою чутливістю та специфічністю дозволяє здійснити прогнозування.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу, хронічна серцева недостатність, прогноз перебігу, збережена фракція викиду.

## АННОТАЦИЯ

*Высоцкая К. Ю.* Прогнозирование течения сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 - внутренние болезни. - Харьковская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина Министерства образования и науки Украины, Харьков, 2020.

На основании проведенного исследования предлагается способ прогнозирования течения ХСН в течение года у больных ИБС в сочетании с СД 2-го типа. Необходимо исследовать EDD, артериальное давление с расчетом пульсового, определить содержание в крови инсулина с расчетом индекса НОМА, и с использованием коэффициентов к прогностическим факторам с помощью регрессионного уравнения с высоким уровнем чувствительности и специфичности прогнозировать у пациентов с сохраненной фракцией выброса вероятность неблагоприятного течения ХСН. Для возможности прогнозирования вариантов неблагоприятного течения ХСН, а именно прогрессирования систолической или диастолической дисфункции, определены диагностические коэффициенты и создана модель на основании лабораторных данных (ХС ЛПНП и NT-proBNP) и показателей УЗИ сердца и сосудов (SV, E/e', LV ESV), которая с высоким уровнем чувствительности и специфичности позволяет осуществить прогноз.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, хроническая сердечная недостаточность, прогноз течения, сохранена фракция выброса.



## ABSTRACT

*Katerina Yu. Vysotska.* Prediction of the course of heart failure in patients with coronary heart disease in combination with type 2 diabetes mellitus. – Qualification scientific work is as a manuscript.

Thesis for a candidate degree of medical sciences in the specialty 14.01.02 "Internal Medicine". - Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine; V. N. Karazin Kharkiv National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2020.

An examination of 100 male patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic genesis and coronary heart disease (CHD) in combination with type 2 diabetes mellitus (DM) was performed. All patients were examined on the basis of the internal medicine department of the municipal non-profit enterprise City Clinical Emergency Hospital named after Prof. A. I. Meshchaninov of the Kharkiv City Council, after a course of treatment in a hospital. Inclusion criteria: age from 50 to 70 years old, CHF class I-II according to NYHA classification (New York Heart Association), LV EF  $\geq 50\%$  (according to the criteria of the European Society of Cardiology, 2016), post-infarction atherosclerosis, in combination with type 2 DM (according to the criteria of the American Diabetes Association (ADA), with a glomerular filtration rate  $\geq 50$  ml / min / 1.73 m<sup>2</sup>, NT-proBNP  $\geq 125$  pg/ml.

All examined patients one year after inpatient treatment and receiving for a year standard symptomatic therapy were divided into two groups depending on the clinical course of HF: group I (n = 66) – patients with a favorable course of CHF (mean age – 60.0 [55.8; 63.3] years), namely, patients with improved diastolic function of the heart and preservation of systolic function, group II (n = 34) – patients with an unfavorable course of HF (mean age 58.0 [55.0; 60.3] years) which in turn were divided into three subgroups depending on the nature of the adverse course of CHF: subgroup IIa (n = 7) – patients who died during the year of observation, subgroup IIb (n = 13) – patients with decreased LV EF by the end of the twelfth months of follow-up, subgroup IIc (n = 14) – patients with impaired diastolic heart function at the end of the follow-up period.

Patients in the subgroup, who after 12 months of follow-up showed a decrease in systolic LV function, were characterized by significant reductions in the median distance of the test with a 6-minute walk (4.1 %), indicating a natural deterioration in exercise tolerance against reduced myocardial contractility.

The analysis of the effect of initial indicators of lipid and carbohydrate metabolism on the structural and functional state of the heart in patients of the subgroup with a decrease in LV EF by the end of the twelfth month of observation revealed the effect of HbA<sub>1c</sub> on the ratio E / e' (p = 0.028;  $\chi^2 = 4.82$ ).

Significant positive median dynamics of all indicators of carbohydrate metabolism showed good control of the carbohydrate profile. The medians of lipid metabolism parameters did not experience significant dynamics, but tended to positive changes. The median blood level of NT-proBNP was significantly reduced by 14 %.

Patients in the subgroup who after 12 months of follow-up showed a decrease in systolic LV function were characterized by significant reductions in the median LV EF (by 21.5 %). Decreased systolic function of the heart was associated with a tendency to increase the diastolic size of the left atrium and a significant increase in LV EDV. Medians of diastolic LV function had a slightly pronounced, but reliable, negative dynamics. At the same time, there was a tendency to increase endothelial dysfunction in the form of a slight decrease in the median EDD of the brachial arteries. In the study of the effects of baseline in patients with an unfavorable course in a subgroup of patients with impaired diastolic heart function at the end of the observation period revealed the effect of HbA<sub>1c</sub> on IVRT ( $p = 0.039$ ;  $\chi^2 = 4.24$ ). In patients who died no effects of the studied indicators on the indicators of the structural and functional state of the heart were detected.

Thus, the unfavorable course of CHF in patients with CHD in combination with type 2 DM in the form of decreased systolic LV function of the heart was associated with an increase in its diastolic filling and reduced tolerance to exercise. Adverse course of CHF in patients with CHD in combination with type 2 DM in the form of decreased diastolic LV function of the heart was associated with an increase in the degree of diastolic disorders and a tendency to decrease exercise tolerance.

For the first time in patients with CHD with concomitant type 2 DM in CHF II FC with preserved LV EF by logistic regression, a set of signs associated with an unfavorable prognosis of CHF during the year was determined and the predictor value of pulse arterial pressure (PAP), degree of endothelium-dependent vasodilatation of the brachial arteries brachial arteries (EDD) and the insulin resistance index (HOMA) to assess the likelihood of developing a variant of chronic heart failure during the year.

A set of indicators was determined, the levels of which allowed to predict the nature of the unfavorable course of CHF during the year in patients with CHD with concomitant type 2 DM. A method for determining the nature of the adverse course of CHF on the basis of laboratory (LDL and NT-proBNP) and values of cardiovascular ultrasound (SV, E / e', LV ESV) has been developed.

Based on the research, an algorithm for predicting the adverse course of CHF in patients with CHD in combination with type 2 DM, which with high sensitivity and specificity allows to predict the adverse course of CHF and its variants in the form of progression of systolic or diastolic dysfunction.

**Key words:** coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, chronic heart failure, prediction of the course, preserved ejection fraction

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ	– артеріальний тиск
дАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДК	– діагностичний коефіцієнт
ДМ	– дисинхронія міокарда
ЗХС	– загальний холестерин
ІМТ	– індекс маси тіла
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КА	– коефіцієнт атерогенності
ПАТ	– пульсовий артеріальний тиск
САТ	– середній артеріальний тиск
сАТ	– систолічний артеріальний тиск
ТГ	– тригліцериди
ХСН	– хронічна серцева недостатність
ХС ЛПВЩ	– холестерин ліпопротеїнів високої щільності
ХС ЛПНГ	– холестерин ліпопротеїнів низької щільності
ЦД	– цукровий діабет
ЧСС	– частота серцевих скорочень
Dt	– (transmitral flow deceleration time) час уповільнення потоку раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка
E/A	– (the ratio of peak velocity blood flow in early diastole to peak velocity flow in late diastole) співвідношення максимальних швидкостей раннього і пізнього наповнення лівого шлуночка в діастолу
EDD	– (endothelium dependent dilation) ендотелійзалежна вазодилатація
E/e'	– (the ratio of transmitral Doppler early filling velocity to tissue Doppler early diastolic mitral annular velocity) співвідношення максимальних швидкостей раннього наповнення лівого шлуночка за даними спектрального та тканинного доплерівського дослідження
IVMD	– (interventricular mechanical delay) інтервентрикулярна механічна затримка
IVRT	– (isovolumic relaxation time) час ізовольюмічної релаксації лівого шлуночка
HbA1c	– глікований гемоглобін
HFpEF	– серцева недостатність зі збереженням фракції викиду
HOMA	– індекс інсулінорезистентності
LALD	– (left atrium linear dimension) лінійний розмір лівого передсердя
LV EDV	– (left ventricle end-diastolic volume) кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка
LV EF	– (left ventricle ejection fraction) фракція викиду лівого шлуночка
LV ESV	– (left ventricle end-systolic volume) кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка
NT-proBNP	– N-кінцевий попередник натрійуретичного пептиду
PA MP	– (mean pulmonary artery pressure) середній тиск у легеневій артерії
SV	– (stroke volume) ударний об'єм